



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

Satoru Miyauchi

Serial No.: 10/719,386

Filed: November 21, 2003

For: METHOD AND APPARATUS FOR
ANALYZING BRAIN FUNCTIONS

Patent Examiner: Unknown

Group Art Unit: 3732

March 11, 2004

Irvine, California 92614

TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

Enclosed is the priority document Japan 2002-343195, for the above-identified patent application in accordance with 35 USC §119.

Please acknowledge receipt of this priority document.

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the U.S. Postal Service as first class mail in an envelope addressed to Commissioner for Patents, PO Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450, on March 11, 2004


by: James Lee


Signature

Date of Signature: March 11, 2004

Very truly yours,

SNELL & WILMER LLP


Joseph W. Price, Reg. No. 25,124
1900 Main Street, Suite 1200
Irvine, CA 92614
Tel: (949) 253-4920
Fax: (949) 955-2507

DK+ No. 43521-1400
SN 101719,386
Joseph W. Price
9492534920

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 1 1 月 2 7 日
Date of Application:

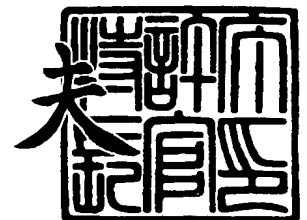
出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 3 4 3 1 9 5
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 4 3 1 9 5]

出 願 人 独 立 行 政 法 人 通 信 総 合 研 究 所
Applicant(s):


2 0 0 4 年 2 月 2 6 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 1 4 2 0 6



【書類名】 特許願

【整理番号】 CRL-02-148

【あて先】 特許庁長官 太田信一郎殿

【国際特許分類】 A61B 1/00

【発明者】

【住所又は居所】 東京都小金井市貫井北町 4 - 2 - 1 独立行政法人通信
総合研究所内

【氏名】 宮内 哲

【特許出願人】

【識別番号】 301022471

【住所又は居所】 東京都小金井市貫井北町 4 - 2 - 1

【氏名又は名称】 独立行政法人通信総合研究所

【代理人】

【識別番号】 100121441

【弁理士】

【氏名又は名称】 西村竜平

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書**【発明の名称】 脳機能測定装置及び脳機能測定方法****【特許請求の範囲】**

【請求項 1】 被験者の生体信号をMR I 装置による脳の測定と並行して検出する生体信号検出手段と、その生体信号の時系列データと前記MR I 装置から出力されるMR I 信号強度の変化との相関に基づいて、前記生体信号において所定のイベントが発生している状態での脳が機能している部位を算出する機能部位算出手段とを備えた脳機能測定装置。

【請求項 2】 前記所定イベントが覚醒水準を識別するためのものである請求項 1 記載の脳機能測定装置。

【請求項 3】 前記生体信号検出手段が、生体信号として脳波を検出するものである請求項 1 又は 2 記載の脳機能測定装置。

【請求項 4】 生体信号検出手段による生体信号検出と、MR I 装置による脳測定とを交互に行うようにしている請求項 1、2 又は 3 記載の脳機能測定装置。

【請求項 5】 生体信号検出手段によって被験者の生体信号をMR I 装置による脳の測定と並行して検出するステップと、その生体信号の時系列データと前記MR I 装置から出力されるMR I 信号強度の変化との相関に基づいて、前記生体信号において所定のイベントが発生している際の脳が機能している部位を算出するステップとからなる脳機能測定方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、MR I 装置を利用して脳機能を測定する脳機能測定装置に関するものである。

【従来の技術】

f MR I の代表的な測定原理であるBOLDコントラストは、MR I 装置を用いて脳内の血液中酸素量の変化に伴う磁化率効果の変動を検出し脳神経細胞の活動の状態を計測するもので、被験者に課せられたパラダイム（実行課題）の周期と局所の血液動態分布の変化に伴い発生するMR I 信号強度の変化との相関性を

探し出し、それを神経興奮を間接的に表現するものとして検出する。

【0002】

具体的に fMRI では、特許文献 1 に示すように、被検者にある課題（映像を見せる、音を聞かせる、指運動をさせる、言葉に関する問題を解かせるなど）を行わせながら、一定の時間間隔で連続的に MRI 装置による断層撮影を行う。その課題の実行と、画像を構成するひとつひとつの画素（ピクセル又はボクセル）の信号強度の関連性を比較する。課題と関連して信号強度が変化する部分では、課題を表す参照関数と相関が認められるが、関連しない部分は、ただのノイズとなって検出される。課題と信号強度の変化の関連性は、統計的に有意性が認められるかどうかで判定する。

【特許文献 1】

特開平09-117430号公報

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、このように被験者に課題を与える方法では測定の難しい脳機能部位が存在することが知られている。例えば視床や被殻、脳橋と称されている部分である。かかる部位は睡眠時における記憶処理に関連しているのではないかと近時考えられつつある部位であるが、上述したように活動測定が難しいため、その検証が難しいとされている。もちろん睡眠時の脳機能を PET を用いて測定した例はあるが、記憶処理に関連した目的ではないうえ、PET は MRI 装置に比べて時間分解能が極めて悪く、細かく分類した睡眠ステージ毎に記憶処理と関連した脳機能を測定することは難しい。

【0004】

また fMRI による測定では、測定の際に MRI 装置内で被験者が頭部を動かすと測定の誤りを生じるため、頭部を動かすことなく課題を行わなければならない、被験者に大きな負担を与える場合がある。さらに脳機能に何らかの障害を抱えるものにとっては、そのような課題をすること自体に無理がある場合もある。

【0005】

そこで本発明は、MRI 装置による測定と並行して別に被験者の生体信号を検

出可能な生体信号検出手段を設け、その生体信号の時系列データとMRI強度信号の変化との相関に基づいて脳機能部位測定を行うことにより、被験者に何ら課題を与えることなく、例えば眠ってもらうだけで脳機能測定を行えるようにしたものであって、被験者への負担を軽減するとともに、従来の方法では測定し得なかった脳機能部位の測定を可能ならしめ、脳研究における例えば記憶処理分野に関して新たな可能性を提供することをその主たる課題とするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

すなわち本発明にかかる脳機能測定装置は、図1に示すように被験者の生体信号をMRI装置による脳の測定と並行して検出する生体信号検出手段と、その生体信号の時系列データと前記MRI装置から出力されるMRI信号強度の変化との相関に基づいて、前記生体信号において所定のイベントが発生している状態で脳が機能している部位を算出する機能部位算出手段とを備えたものである。なおここで「並行」とは、ほぼ同時という概念を含む。

【0007】

このことにより、被験者にじっとしてもらう（例えば眠る）だけで被験者から得られる生体信号にのみ基づいて脳機能を測定することができる。したがって、被験者になんら外部からの課題を与えることがなく、測定に際しての負担を大きく軽減できるとともに、病気や脳に何らかの障害を抱えるものであっても、無理なく脳機能測定が可能となる。

【0008】

さらに、生体信号として脳波等を測定し覚醒水準を検出するようにすれば、従来測定が難しいとされていた視床や被殻等の特定部位の活動を測定することが可能となる。しかも、かかる部位は記憶処理に密接に関連すると言われている部位であることから、記憶障害やアルツハイマ、パーキンソン病等の客観的な診断や、記憶メカニズムの解明等に新たな可能性を提供し得る。

【0009】

【発明の実施の形態】

以下に本発明の一実施形態について図面を参照して説明する。

【0010】

本実施形態に係る脳機能測定装置は、図2に示すように、被験者Mの生体信号をMRI装置4による脳の測定と並行して検出し出力する生体信号検出手段1と、その生体信号の時系列データから生体に発生しているイベントの識別判断を行うことを支援するイベント判断支援手段2と、前記生体信号の時系列データと前記MRI装置4から出力されるMRI信号強度の変化との相関に基づいて、所定のイベントが発生している状態での脳機能部位を算出する機能部位算出手段3とを少なくとも備えたものである。なお、本実施形態においてイベント判断支援手段2及び機能部位算出手段3を、CPU、記憶装置等を備えたパソコン等の情報処理装置PCによって構成してある。

【0011】

各部を詳述する。

【0012】

MRI装置4は、強力な磁場のなかに被験者Mを置き、それに電波を加え、水および脂肪の構成原子である水素原子核を共鳴させることで被験者Mの内部断面構造を画像化するものである。本MRI装置4は、1回のスキャン（約4秒間）で脳を $4 \times 4 \times 5$ mmのボクセルに分割し、各ボクセルからそれぞれMRI信号を出力するものである。また約4秒間のスキャンを行った後、約4秒間のスキャン休止期を設けて1周期を約8秒間とし、これを500回（約67分間）繰り返すように設定している。

【0013】

生体信号検出手段1は、例えば脳波計であり、脳波を検出してEEG信号として出力するものである。本実施形態ではさらに心電計5を設けており、その心電計5から出力されるECG信号を利用することによって、前記EEG信号に重畳する心拍の影響を排除すべく構成している。

【0014】

イベント判断支援手段2は、前記EEG信号を受け付けるEEG信号受付部21と、前記ECG信号を受け付けるECG信号受付部22と、MRI装置4からの信号を受け付ける装置信号受付部5と、前記EEG信号に重畳する心拍ノイズ

やMRI装置4の動作に伴い発生する装置ノイズを除去するノイズ除去部23と、ノイズを除去したEEG信号の周波数分析を行い種々の態様で出力する周波数分析部24とを備えている。

【0015】

前記ノイズ除去部23は、図3に示すように、生のEEG信号（EEG原信号）に心拍ノイズやコンプレッサノイズが重畳していることから、前記EEG原信号を予め多数加算しその平均をとることにより生成した心拍ノイズパターンやコンプレッサノイズパターンを、受け付けたECG信号やコンプレッサ動作信号に同期させて前記EEG原信号から減算し、これらの影響を排除するものである。また、前記MRI装置4のスキャン信号に基づいてスキャン中に受け付けたEEG信号を無視し、スキャン休止期のEEG信号のみを有効化する機能も有する。スキャン中は、大きな磁場が発生しその誘導起電力に起因するノイズでEEG信号が意味をなさないものになるためである。すなわち結果的には、脳波検出と、MRI装置4による測定とが交互に（4秒毎に）行われることと等価になる。このノイズ除去部23により整形されたEEG信号時系列データの一例を図4に示す。なお、この脳波計1は4チャンネルのものであるため、図4においては4つのデータが並列表記してある

【0016】

前記周波数分析部24は、前記ノイズ除去部23でノイズ等を除去し整形したEEG信号についてFFTによる周波数分析を行い、図5に示すように、所定時間帯における周波数をパラメータとしたパワースペクトルを表示出力したり、あるいは図6、図7に示すように所定周波数帯域毎にその波の現れる頻度の時間推移を表示出力したりするものである。そしてそのことによって、生体に発生しているイベントの識別判断を可能ならしめる。本実施形態でのイベントとは、脳波に現れる特徴的な周波数の波であり、被験者Mの覚醒水準を示すものである。覚醒水準は、例えば覚醒ステージ、睡眠ステージ1（入眠期及び軽眠初期）、睡眠ステージ2（軽眠期）、睡眠ステージ3（中等度睡眠期）、睡眠ステージ4（深眠期）、ステージREMに分類されるところ、各ステージで特徴的な波（イベント）が出現するため、前記周波数分析部24での出力によって、覚醒水準を判断

することができる。例えば前記睡眠ステージ1では、覚醒ステージでは現れない4～6 Hz近傍の除波が出現する。また、ステージ2になると、12～14 Hz近傍の紡錘波（スピンドル）やK-複合が出現する。覚醒水準の判断は人が行ってもよいし、自動的に処理するようにしてもよい。

【0017】

機能部位算出手段3は、例えばオペレータにより指定された所定イベントが発生している状態（例えば睡眠ステージ1）と所定イベントが発生していない状態（例えば覚醒ステージ）とのそれぞれにおける各ボクセルのMRI信号強度を取得するとともに、その状態変化との相関において各ボクセルのMRI信号強度の変化に有意性の認められるものについてその差分をとり、所定イベントが発生している状態での脳機能部位を特定するものである。

【0018】

次にこの脳機能測定装置の動作について図8～図10を参照して説明する。

【0019】

まず脳波計を装着した被験者MにMRI装置4内に入って眠ってもらう。そして被験者Mが覚醒状態から眠りにつく課程で、MRI装置4による所定期間（4秒間）のスキャンを所定周期（8秒）で500回行う。かかるスキャンによるMRI信号は、情報処理装置PCのMRI信号受付部6で受信され（ステップS01）、時間情報と対にして所定記憶領域（MRI信号格納部D2）に格納される（ステップS02）。

【0020】

一方、脳波計によって検出された被験者Mの脳波は、EEG信号として継続的に前記情報処理装置PCに送信される。このとき心電計5からも心拍波形を表すECG信号が前記情報処理装置PCに送信される。

【0021】

しかして情報処理装置PCでは、EEG信号受付部21が前記EEG信号を、ECG信号受付部22が前記ECG信号を、装置信号受付部がMRI装置4からの装置信号をそれぞれ受け付ける（ステップS11、S12）。そしてノイズ除去部23が前記EEG信号に重畳する心拍ノイズやMRI装置4の動作に伴い発

生する装置ノイズを除去し、あるいはスキャン中のEEG信号を無視することにより、EEG信号を整形する（ステップS13）。そのEEG信号は時間情報と対にして所定の記憶領域（EEG信号格納部D1）に格納される（ステップS14）。その後、周波数分析部24が、ノイズを除去したEEG信号の周波数分析を行い（ステップS15）、オペレータから要求された種々の態様で出力（例えばグラフ表示）する（ステップS16）。

【0022】

次にこの表示をみたオペレータが、所定イベントの発生している状態、例えばスピンドルが出現している状態（睡眠ステージ2）の脳機能画像出力を要求すると（ステップS21）、機能部位算出手段3がこれを受け付け、その際の各ボクセルのMRI信号強度を前記MRI信号格納部D2から取得するとともに、所定イベントが発生していない状態（例えば覚醒ステージ）での各ボクセルのMRI信号強度をやはり前記MRI信号格納部D2から取得する（ステップS22）。そしてその状態変化との相関において各ボクセルのMRI信号強度の変化に有意性の認められるものについてその差分をとり（ステップS23）、スピンドルが出現している状態での脳機能部位を特定し画像出力する（ステップS24）。

【0023】

しかしてかかる脳機能測定装置により得られた結果の一例を示す。

【0024】

シータ波が優位となりスピンドルが出現している状態（睡眠ステージ2）での覚醒期と比較した脳機能部位を画像として図11に示す。この図11から、視床や脳橋、大脳基底核における被殻等に活動がみられることがわかる。かかる部位は、記憶の処理と密接に関係していると言われていたところであり、覚醒期にはその活動を非常に測定しにくい部位である。一方、近時、浅い睡眠の時に覚醒時の経験が脳内で処理されて長期記憶の方に転送されるという仮説がたてられており、この睡眠ステージ2において記憶処理に関連する部位に活発な活動がみられると言うことは、その仮説に沿ったものであるという点で非常に興味深い。

【0025】

このように本実施形態によれば、被験者Mに眠ってもらうだけで脳機能を測定

することができる。したがって、被験者Mに何ら課題を与えることがなく、測定に際しての負担を大きく軽減でき、例えば病気や脳に何らかの障害を抱えるものであっても、無理なく脳機能の測定が可能となる。

【0026】

また上述したように、従来測定が難しいとされていた視床や被殻等の特定部位の活動を測定することが可能となり、しかもその部位が記憶に密接に関連している部位であることから、記憶メカニズムの解明や、記憶にかかる疾患、例えばアルツハイマ、パーキンソン病等の客観的な診断に新たな可能性を提供し得る。

【0027】

なお本発明は前記実施形態に限られるものではない。例えば生体信号として脳波を検出したが、その他の生体信号でも構わない。例えば筋電信号や（EMG）や眼電位（EOG）を単独あるいは併用する等してもよい。このことにより、生体状態の変化をより細分化して知ることができ、それに応じた脳機能の変化をより詳細に解明することが可能となる。

【0028】

また、測定にあたって前記実施形態ではMRI装置4のスキャンと脳波検出とを交互に行うようにしていたが、スキャン中のEEGに重畳するノイズをキャンセルできるのであれば、スキャンと脳波検出を全く同時に行ってもよい。

【0029】

さらに、イベント判断支援手段2を設けず、オペレータがイベントの指定さえ行えば、後はすべて全自動でそのイベントが発生している状態での脳機能画像を出力するようにしてもよい。

【0030】

その他本発明は、上記図示例に限られず、その趣旨を逸脱しない範囲で種々の変更が可能である。

【0031】

【発明の効果】

以上に詳述したように、本発明によれば、被験者に例えば眠ってもらうだけで脳機能を測定することができる。したがって、被験者に何ら課題を与えることを

必要とせず、測定に際しての負担を大きく軽減でき、例えば病気や脳に何らかの障害を抱えるものであっても、無理なく脳機能の測定が可能となる。

【 0 0 3 2 】

また上述したように、従来測定が難しいとされていた視床や被殻等の特定部位の活動を測定することが可能となり、しかもその部位が記憶に密接に関連している部位であることから、記憶メカニズムの解明や、記憶にかかる疾患、例えばアルツハイマ、パーキンソン病等の客観的な診断に新たな可能性を提供し得る。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の全体構成図。

【図 2】

本発明の一実施形態における脳機能測定装置の全体機能概略図。

【図 3】

同実施形態におけるノイズの重畳した E E G 信号を示す時系列データ。

【図 4】

同実施形態における整形した E E G 信号を示す時系列データ。

【図 5】

同実施形態において E E G 信号を解析して得られた所定期間内でのパワースペクトル。

【図 6】

同実施形態における周波数帯域毎の脳波出現頻度時系列データ。

【図 7】

同実施形態における周波数帯域毎の脳波出現頻度時系列データ。

【図 8】

同実施形態における脳機能測定装置の動作を示すフローチャート。

【図 9】

同実施形態における脳機能測定装置の動作を示すフローチャート。

【図 1 0】

同実施形態における脳機能測定装置の動作を示すフローチャート。

【図 1 1】

同実施形態の脳機能測定装置で得られた脳機能画像の一例。

【符号の説明】

1 . . . 生体信号検出手段

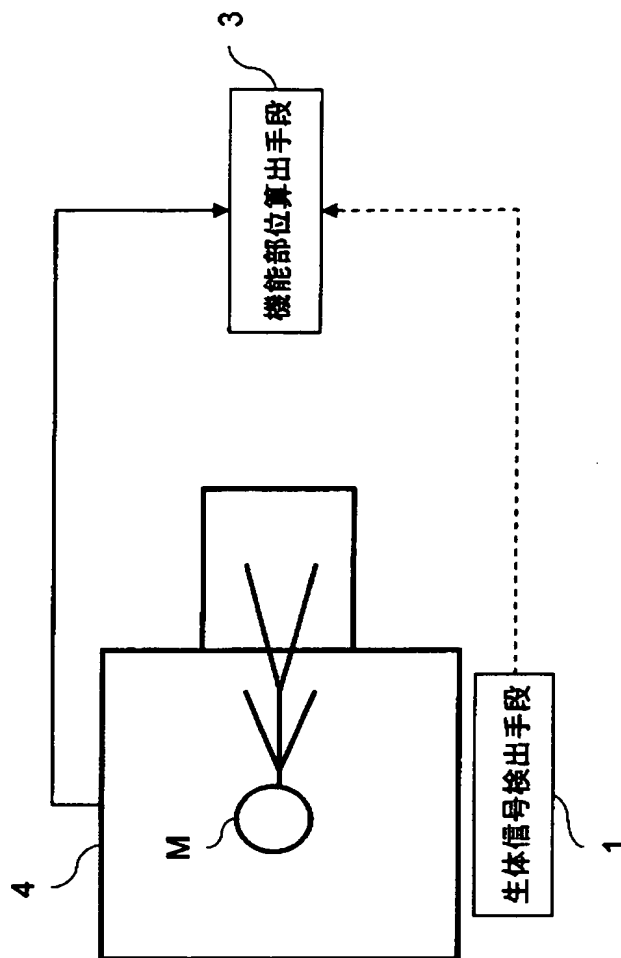
3 . . . 機能部位算出手段

4 . . . M R I 装置

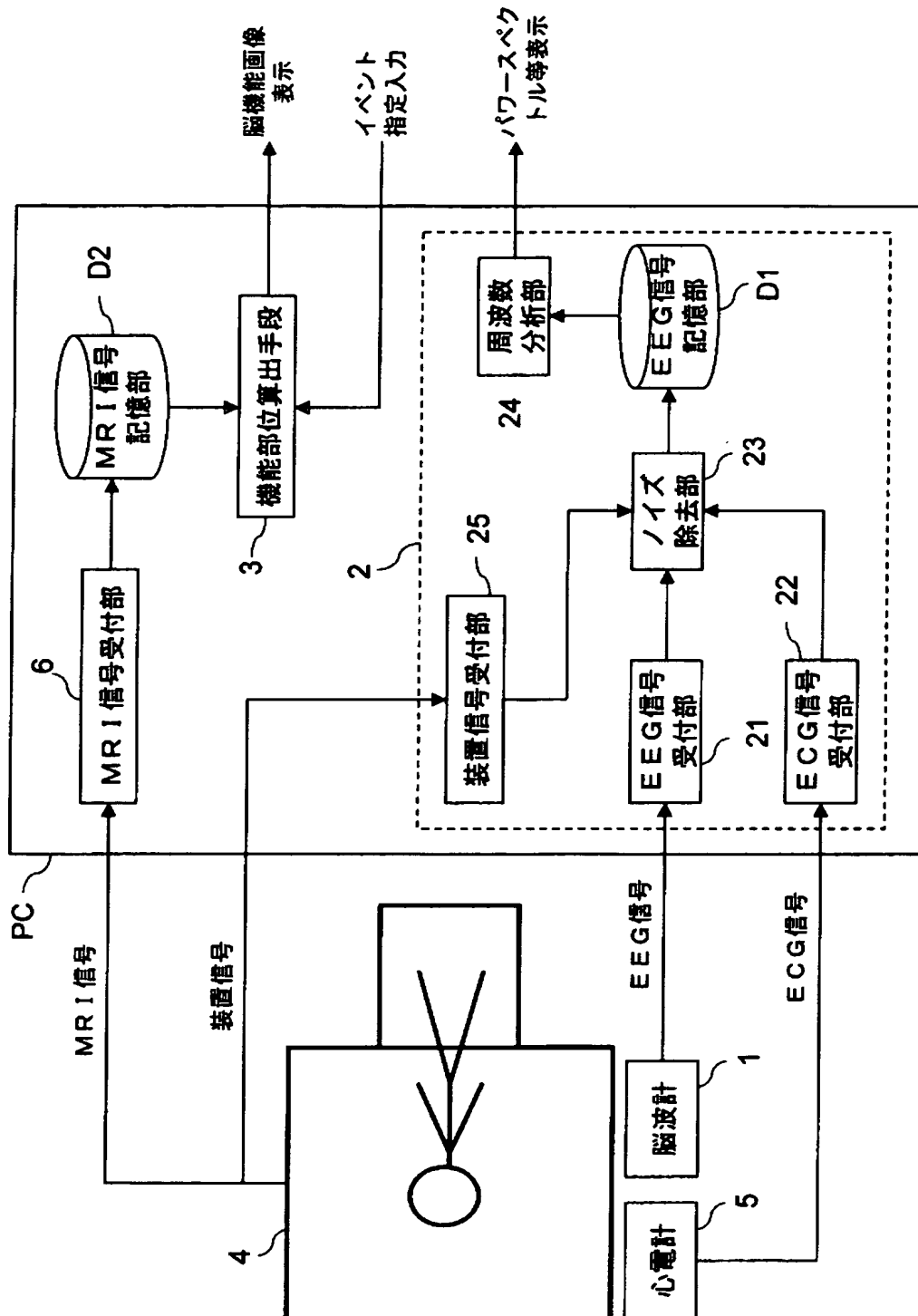
M . . . 被験者

【書類名】 図面

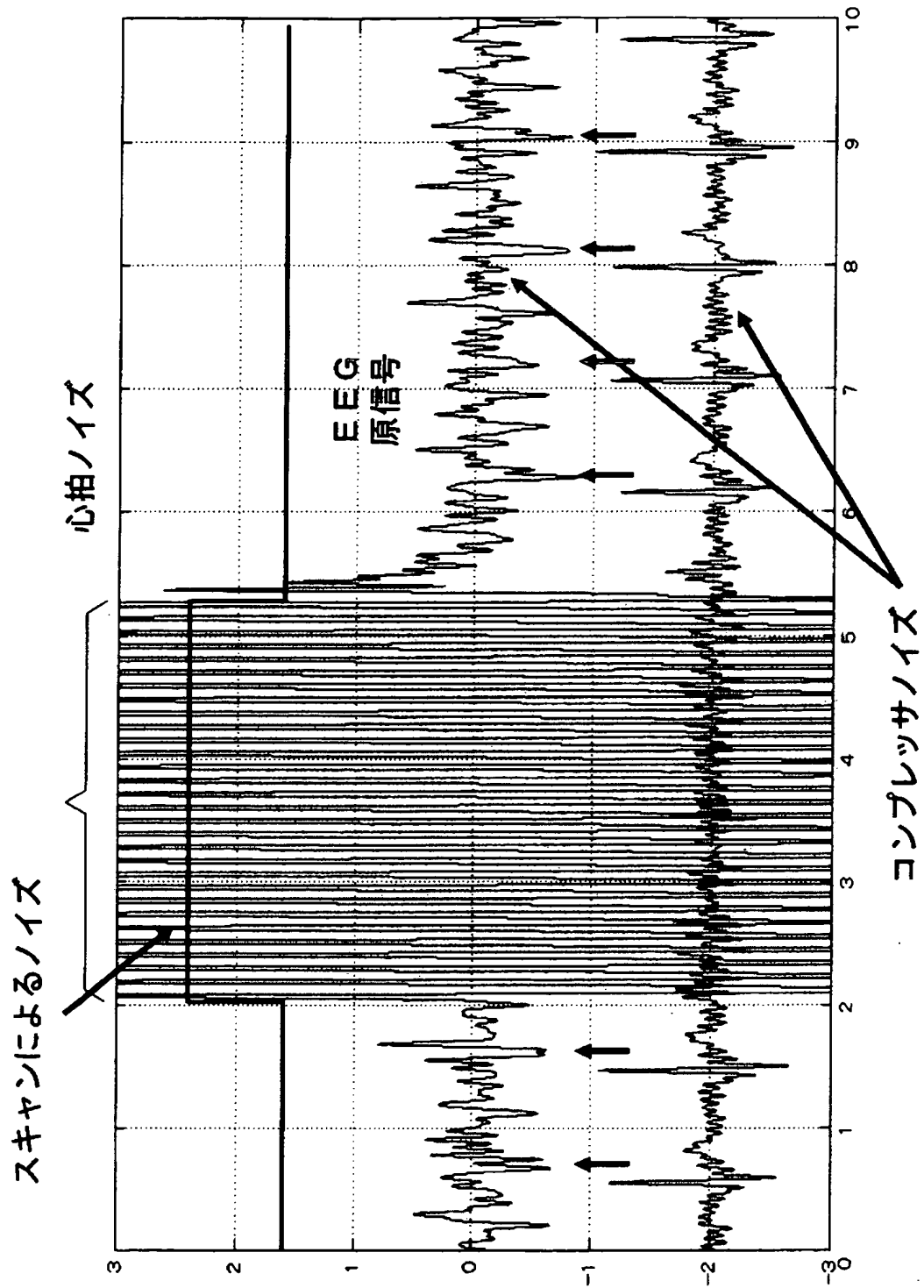
【図 1】



【図 2】

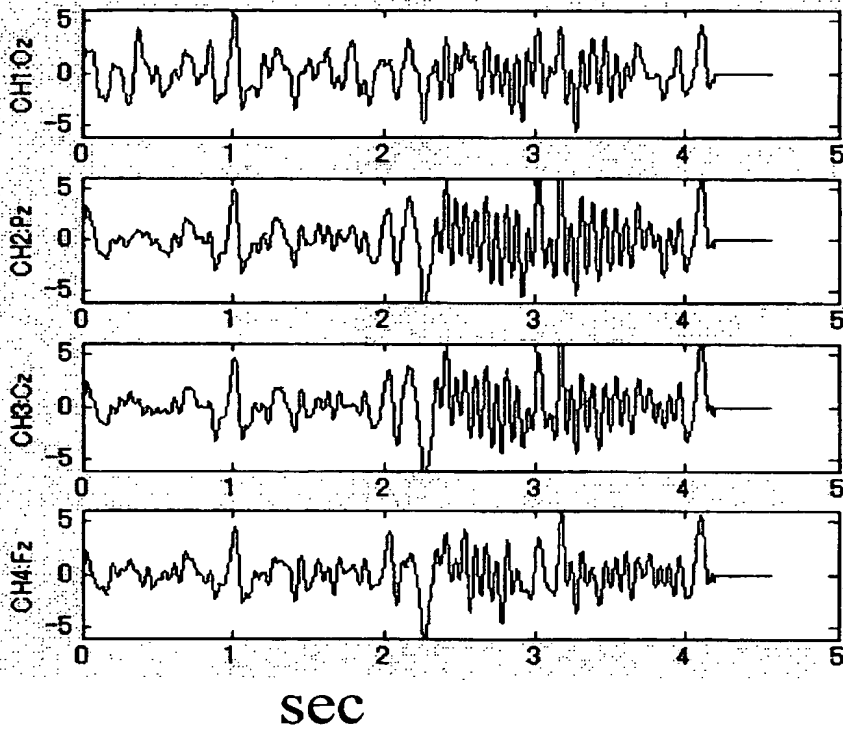


【図3】



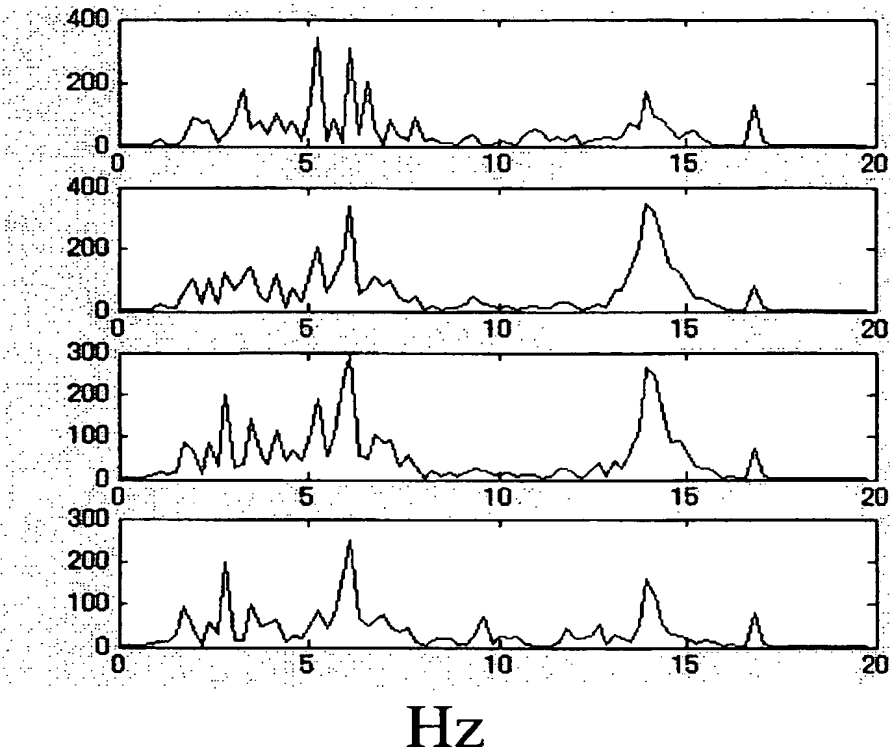
【図 4】

EEG信号時系列データ



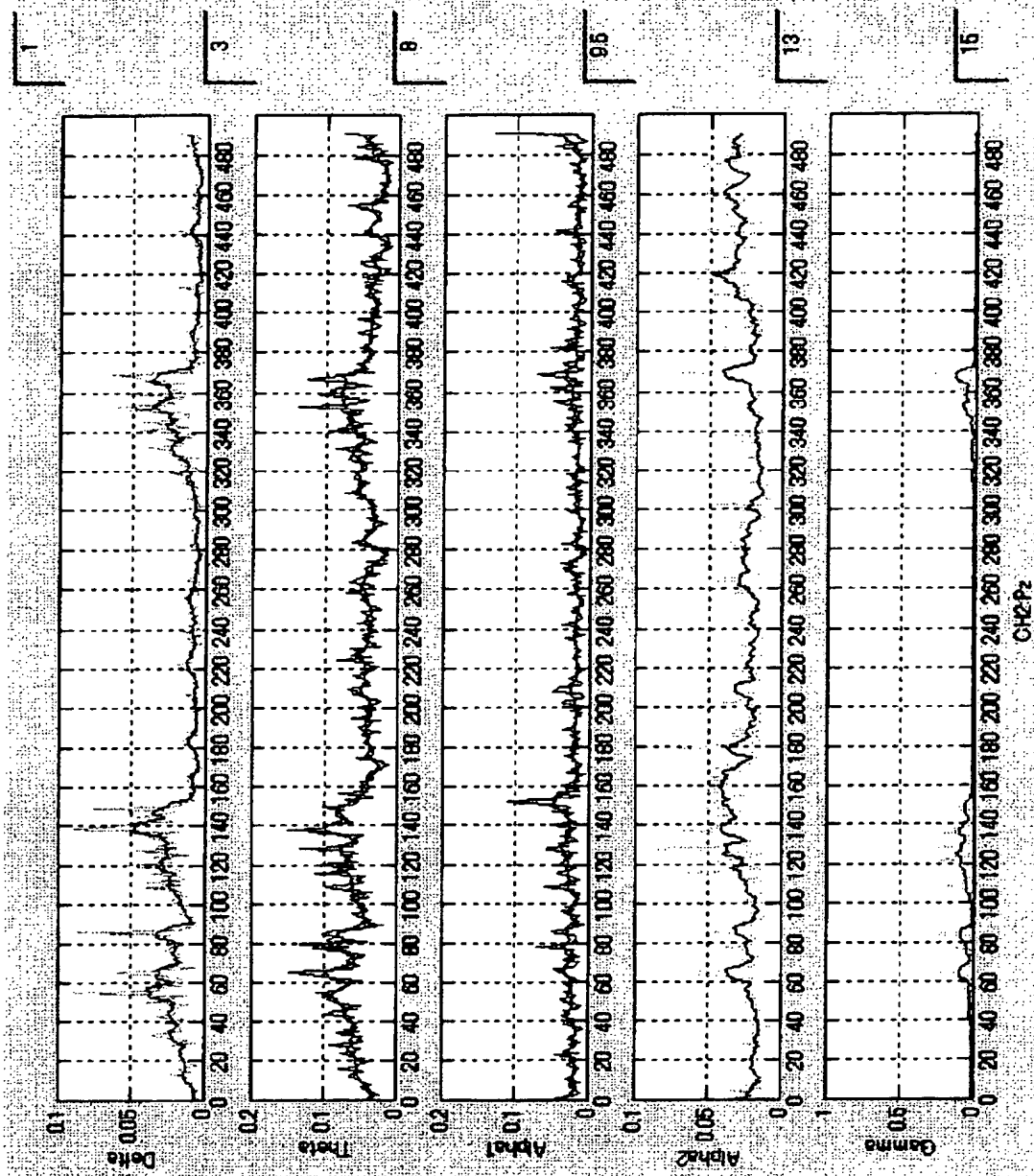
【図 5】

所定期間内での EEG 信号のパワースペクトル



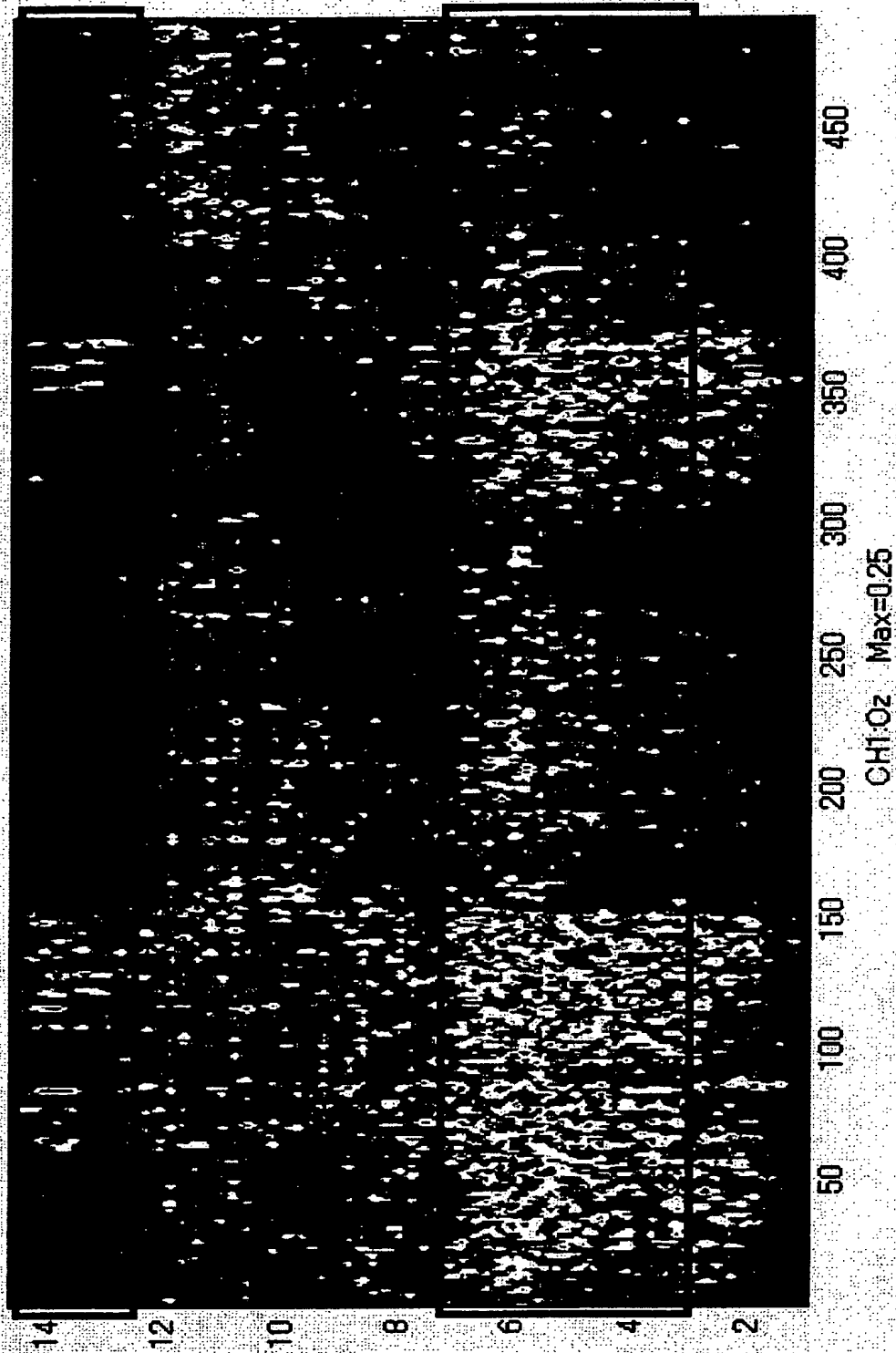
【図 6】

周波数帯域ごとの脳波出現頻度時系列データ

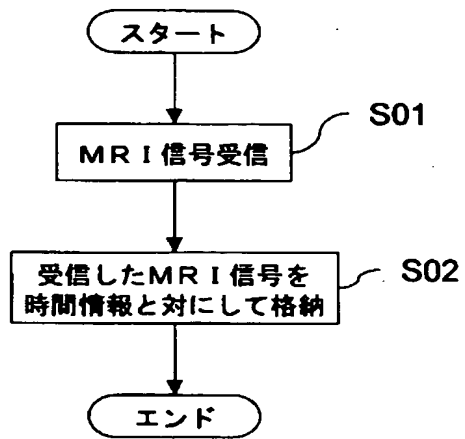


【図 7】

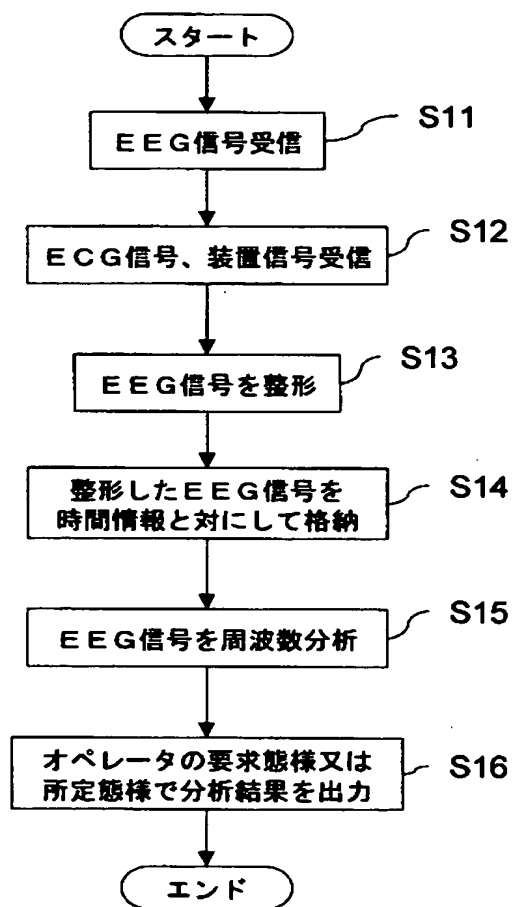
周波数帯域ごとの脳波出現頻度時系列データ



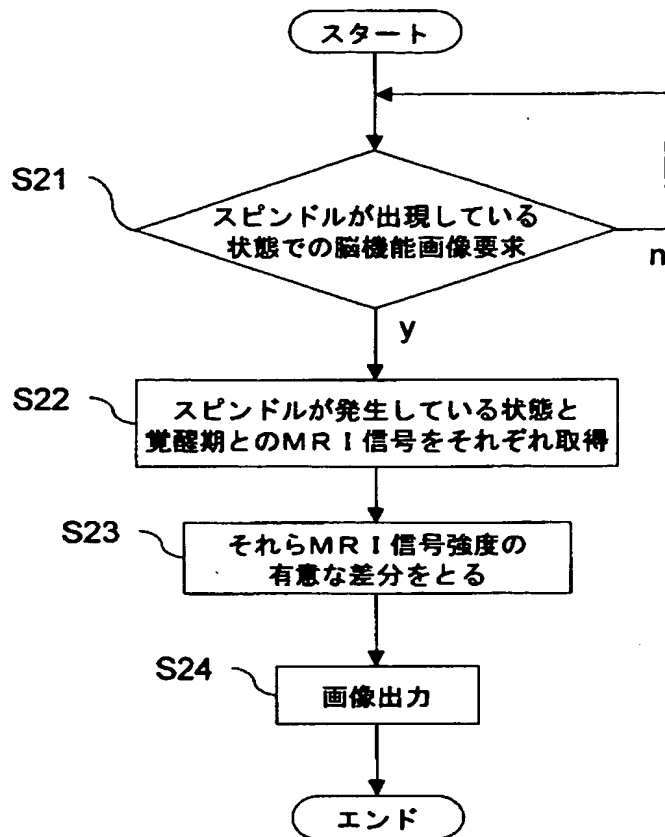
【図 8】



【図 9】

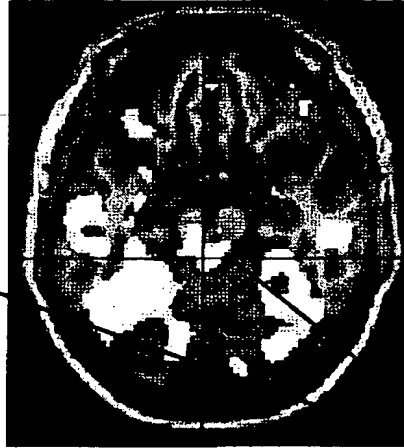
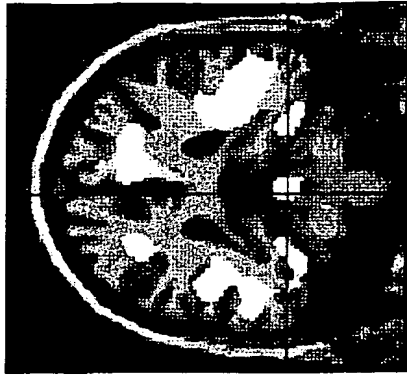


【図10】

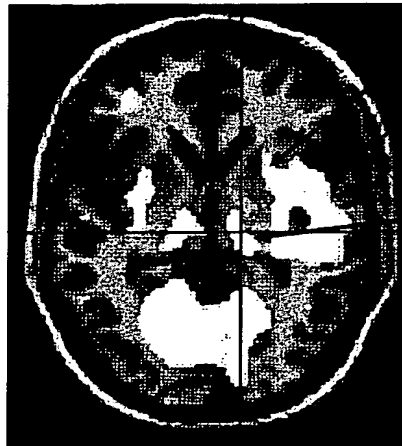
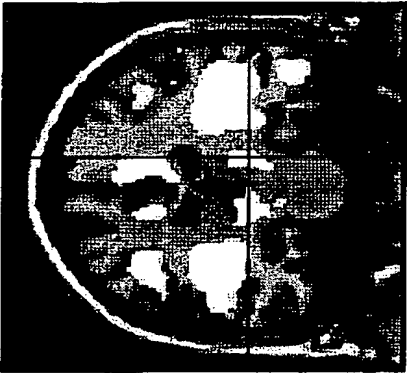


【図11】

$P < 0.05$ (corrected)



脳橋



脳橋

視床

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 f M R I による脳機能測定において被験者への負担を軽減するとともに、従来の方法では測定し得なかった脳機能部位の測定を可能ならしめ、脳研究における例えば記憶処理分野に関して新たな可能性を提供する。

【解決手段】 M R I 装置 4 による測定と並行して被験者 M の生体信号を検出可能な生体信号検出手段 1 を設け、その生体信号の時系列データと M R I 強度信号の変化との相関に基づいて脳機能部位測定を行うようにした。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 3 4 3 1 9 5
受付番号	5 0 2 0 1 7 8 8 5 0 5
書類名	特許願
担当官	小松 清 1 9 0 5
作成日	平成 1 4 年 1 2 月 2 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成 14 年 11 月 27 日
-------	-------------------

次頁無

特願 2 0 0 2 - 3 4 3 1 9 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[3 0 1 0 2 2 4 7 1]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 4 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都小金井市貫井北町 4 - 2 - 1

氏 名

独立行政法人通信総合研究所